

ЦЕЛИАКИЯ У ДЕТЕЙ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

О.С. Зуева, Н.Н. Зуев, Т.М. Рябова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Представленная клиническая лекция посвящена актуальной проблеме медицины и педиатрии в частности – целиакии. В лекции дано современное определение заболевания, эпидемиологические характеристики, этиопатогенетические механизмы развития, клинические проявления целиакии, свойственные разным возрастным группам детей, современные принципы диагностики патологии. Приводятся основы диетотерапии целиакии, показания к медикаментозному лечению, принципы организации диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: дети, целиакия, диагностика, лечение.

COELIAC DISEASE IN CHILDREN: PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

O.S. Zuyeva, N.N. Zuyev, T.M. Ryabova

Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

This review is devoted to the urgent problem of medicine and pediatrics in particular – Coeliac disease. This article presents a modern definition of the disease, epidemiological characteristics, etiopathogenetic mechanisms of development, clinical manifestations of Coeliac disease, characteristic of different age groups of children, modern principles of diagnosis of pathology. The text contains basic principles of diet therapy for coeliac disease, indications for drug treatment, principles of organizing follow-up observation.

Key word: children, Coeliac disease, diagnostics, treatment.

Введение

Среди заболеваний с синдромом нарушенного кишечного всасывания целиакия занимает значимое место. Многообразие вариантов клинического течения заболевания в детском возрасте затрудняет раннюю его диагностику, а отсутствие в связи с этим своевременно начатого адекватного лечения ухудшает прогноз для жизни и здоровья пациентов с данной патологией.

Скрининговые исследования, проводимые на протяжении последних десятилетий, направленные на изучение частоты встречаемости целиакии среди населения, показали, что распространенность заболевания в популяции составляет в среднем около 1%. При этом в разных странах мира данный показатель может существенно разниться. Так, например, в Австрии частота целиакии составляет 1:476, в то время как среди населения Африки, Японии и Китая случаи целиакии крайне редкие [1, 2, 3].

Истинную картину распространения целиакии достаточно ярко отображает предложенный в 1992 г. Р. Логаном и принятый экспертами Всемирной организации гастроэнтерологов (NGO) образ целиакии как айсберга, верхушка которого, возвышающаяся над ватерлинией, представляет собой незначительную часть диагностированных клинически проявляющихся вариантов течения заболевания, в то время как основная часть случаев целиакии располагается ниже ватерлинии и остается нераспознанной (согласно результатам многолетних рандомизированных исследований, частота диагностированных случаев целиакии к недиагностированным составляет, по разным источникам, от 1:5 до 1:13) [1].

Обсуждение

Современное определение целиакии звучит следующим образом: целиакия – это хроничес-

кая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием атрофической энтеропатии и связанного с ней синдрома мальабсорбции [3].

Подтверждением генетической детерминированности заболевания является тот факт, что частота встречаемости целиакии среди ближайших родственников составляет 20%, а среди монозиготных близнецов – 86% [3].

Первое историческое упоминание о целиакии приходится на 1669 г., когда для обозначения хронической диареи голландский врач V. Ketelaer ввел термин «спру». Название «целиакия» появилось уже позднее (в 1888 г.) в работах английского врача S. Gee, который описал типичную картину целиакии и предположил, что в основе патогенеза изучаемого им заболевания лежит дефект в питании, приводящий к поражению толстого кишечника. Конечную точку в понимании этиологической причины целиакии поставил датский врач и ученый W. K. Dicke, который смог доказать, что голод и недостаток хлеба, имевшие место в годы Второй мировой войны, способствовали ремиссии хронической диареи у пациентов, ее имевшей, определив пшеницу основной причиной поражения кишечника при данной патологии [1, 2, 4].

На данный момент установлено, что этиологическим фактором целиакии является белковый компонент клейковины некоторых злаковых культур. Зерно злаков содержит несколько фракций белков: альбумины, глобулины, проламины, глютеины. Общим названием «глютен» называют последние две фракции – проламины и глютеины. Токсичными для пациента с целиакией являются проламины: глиадин пшеницы и ее различных форм (спельта, камут, фарро, дурум, сималина, булгур и т.д.), секалины ржи, хордеин ячменя [1, 2, 3, 4, 5].

Дискутабельным остается вопрос о патогенности авеина овса, так как овес относится к другому типу злаков, и нет точных доказательств того, что авеин вызывает атрофию слизистой оболочки кишечника и повышает титр аутоантител в сыворотке крови.

Упрощенную картину патогенеза целиакии можно представить следующим образом – пептиды глиадина связываются с HLA-DQ₂/DQ₈ молекулами для презентации их глютен-специфическим CD₄⁺Т-лимфоцитам.

Активированные CD₄⁺Т-клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , TNF α , TNF β , ИЛ-10, ИЛ-1 β , TGF β), которые повреждают слизистую оболочку кишечника, а также стимулируют В-лимфоциты для образования антител к глиадину, тканевой глютаминазе и к эндомиозию слизистой оболочки тонкой кишки.

В итоге антитела попадают в сыворотку крови, циркулируют там и оказывают свое патологическое действие. Иммунные комплексы при целиакии выявляются не только в слизистой тонкого кишечника, но и в других органах и тканях, что обеспечивает многообразие клинических проявлений заболевания и системный характер поражения при нем [1, 2, 3, 4, 5].

Применительно к педиатрии на современном этапе выделяют симптомные формы заболевания с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями и бессимптомные формы заболевания, для которых характерно отсутствие клинических проявлений целиакии, а диагноз подтверждается в ходе серологического обследования пациента или его родственников. Наличие рефрактерной целиакии, характеризующейся отсутствием эффекта от безглютеновой диеты, для детей, в отличие от взрослых, не характерно [1, 2, 3, 4, 5].

Первые симптомы целиакии при типичной форме заболевания, как правило, появляются через 3-8 недель после введения в рацион питания глютенсодержащих продуктов, хотя сроки манифестации могут колебаться в значительном диапазоне. В клинической картине заболевания характерным является учащенный обильный непереваренный по характеру стул с неприятным запахом, причем в дебюте заболевания диарея может носить периодический характер. По мере течения заболевания разворачивается классическая картина целиакии, с так называемой триадой симптомов - хроническая диарея, задержка физического развития и повышение окружности живота, в результате чего внешний вид ребенка начинает напоминать «паука» – большой живот и маленькие тонкие конечности [1, 2, 3, 4, 5] (табл. 1).

В среднем дебют целиакии приходится на возраст детей от 6 месяцев до двух лет. Если манифестация заболевания приходится на второй год жизни ребенка, в клинической картине имеют место отдельные симптомы болезни, обусловленные метаболическими нарушениями, что затрудняет процесс диагностики целиакии, а как следствие еще более усугубляет состояние больного [3, 4].

Таблица 1. Клинические симптомы целиакии у детей раннего возраста [3]

Гастроинтестинальные симптомы	боли в животе диарея, обильный зловонный стул стеаторея метеоризм, увеличение живота рвота стойкие запоры нарушение аппетита
Неспецифические симптомы	задержка физического развития потеря в весе мышечная гипотония вялость, адинамия агрессивность негативизм утрата ранее приобретенных навыков

Иногда первые проявления целиакии появляются после перенесенных инфекционных заболеваний (острых респираторных или острых кишечных инфекций).

У детей старшей возрастной группы диагностика целиакии вызывает сложности, так как стойкая выраженная диарея, отмечающаяся у детей раннего возраста, для пациентов этой возрастной категории не характерна. Данный факт объясняется большей площадью кишечника у старших детей, а, следовательно, и большей площадью, где происходят процессы пищеварения, что снижает интенсивность диарейного синдрома [3, 4] (табл. 2).

Бессимптомные формы заболевания выявляются, как правило, случайно при обследовании доноров. Отношение к этой форме целиакии весьма неоднозначное: казалось бы, само определение предполагает отсутствие каких-либо проявлений заболевания у пациента, даже несмотря на наличие серологических критериев. Однако назначение безглютеной диеты пациентам с бессимптомной целиакией показывает улучшение психофизического состояния последних [1, 2, 3, 4, 5].

Также следует иметь настороженность в плане исключения целиакии при ряде заболеваний, ассоциированных с ней (табл. 3).

В течение заболевания выделяют следующие периоды:

1. **Латентный** (период от момента поступления глютена в организм человека до появления клинических симптомов заболевания). Продолжительность его может составить от нескольких дней до нескольких лет.

2. **Активный** период или период клинической манифестации.

3. **Период ремиссии**, подразделяющийся на:

а) период неполной ремиссии, наступающей через 3-6 месяцев после начала безглютеновой диеты. Характеризуется снижением клинических проявлений заболевания, уменьшением титра специфических антител, с сохранением атрофических изменений в слизистой оболочке тонкого кишечника;

б) период полной ремиссии - наступает не ранее 1-1,5 лет от начала безглютеновой терапии и характеризуется не только отсутствием серологических изменений в сыворотке крови, но и морфологических нарушений в слизистой тонкого кишечника.

4. При несоблюдении безглютеновой диеты заболевание может перейти в стадию декомпенсации [1, 2, 3, 4, 5].

Основу диагностики целиакии составляют серологические и инструментальные методы обследования.

Методом выбора для скрининга на целиакию и дальнейшего направления пациентов на эндоскопическое обследование с последующей гистологией биоптата слизистой кишечника является определение IgA к тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови. Обязательным условием перед проведением серологического обследования является определение общего уровня IgA у пациента (в 5-10 % случаев с целиакией ассоциирован селективный дефицит IgA). В случае выявления низкого уровня IgA, в ходе скрининга должны оцениваться и определяться специфические IgG к тканевой трансглутаминазе [1, 2, 3, 4, 5].

Антиглиадиновые антитела, определение которых ранее широко применялось для выявления целиакии, в настоящее время не исполь-

Таблица 2. Особенности клинических проявлений целиакии у детей старшего возраста[3]

Неспецифические симптомы	хроническая усталость слабость, утомляемость раздражительность
Гастроинтестинальные симптомы	рецидивирующие боли в животе вздутие живота тошнота запоры повышение печеночных трансаминаз
Изменения со стороны кожи и слизистых	герпетиформный дерматит алопеция витилиго атопический дерматит афтозный стоматит, хейлит
Изменения со стороны костной системы	боли в костях остеопороз, остеомалация, повторные переломы артриты, боли в суставах множественный кариес, дефект зубной эмали низкий рост
Гематологические проявления	рефрактерная к терапии железодефицитная или В ₁₂ дефицитная анемия кровотечения
Неврологические нарушения	головные боли нарушение сна депрессии полинейропатия атаксия
Нарушения репродуктивной функции	задержка полового развития женское и мужское бесплодие привычное невынашивание беременности спонтанные аборт, мертворождения

зуется, так как установлено, что указанные антитела могут повышаться и при других заболеваниях – воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит - 13%, болезнь Крона – 31%), пищевой аллергии и т.д., что свидетельствует об их недостаточной специфичности, а также низкой прогностической ценности [1, 2, 3, 4, 5].

В качестве диагностических критериев для верификации целиакии могут применяться методы определения в сыворотке крови антител к эндомизию и к деамидированным пептидам глиадина. Однако в силу своей дороговизны, а также отсутствия технической возможности для широкого использования (далеко не каждая лаборатория имеет аппаратуру для их определения), указанные антитела исследуются у пациентов по показаниям. Так при скрининге на

целиакию детей в возрасте до 2 лет определение антител к тканевой трансглутаминазе должно сочетаться с определением антител к деамидированным пептидам глиадина [3].

Обязательным условием при проведении серологической диагностики является сохранение глютена в рационе ребенка с целью исключения ложноотрицательного результата, так как переход на безглютеновую диету приведет к резкому снижению уровня специфических антител в сыворотке крови, вплоть до их полного исчезновения.

Генетическое исследование направлено на определение у пациентов характерных аллелей HLA-DQ₂/DQ₈. Данный метод диагностики абсолютно независим от наличия или отсутствия диетотерапии. Отрицательное геноти-

Таблица 3. Заболевания, ассоциированные с целиакией [3]

Болезни эндокринной системы	сахарный диабет 1 типа аутоиммунные заболевания щитовидной железы болезнь Аддисона нарушения репродуктивной функции
Неврологические болезни	мозжечковая атаксия невропатия эпилепсия
Болезни сердечно-сосудистой системы	идиопатическая дилатационная кардиомиопатия аутоиммунный миокардит
Болезни гепатобилиарной системы	первичный билиарный цирроз аутоиммунный гепатит аутоиммунный холангит
Хромосомные аномалии	синдром Шегрена синдром Дауна синдром Шерешевского-Тернера синдром Вильямса
Другие болезни	ревматоидный артрит болезнь Крона язвенный колит селективный дефицит IgA

пирование полностью исключает заболевание. Несмотря на это, использовать генетическое исследование для скрининговой диагностики целиакии не представляется возможным, так как у 30% здорового населения имеют место подобные гаплотипы [3].

Проведение ФГДС является важным диагностическим методом для верификации целиакии. Существуют общепризнанные макроскопические признаки заболевания, которые может обнаружить врач-эндоскопист при проведении ФГДС и заподозрить целиакию. В то же время слизистая тонкого кишечника, даже при наличии заболевания, может иметь вполне нормальную эндоскопическую картину.

Поэтому в ходе ФГДС для верификации диагноза целиакии обязательно необходимо проведение забора материала для гистологического исследования (причем ввиду неоднородности атрофических изменений в слизистой, биоптат следует брать из луковицы и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки минимум из 4 мест). Как и в случае с серологическим исследованием, эндоскопическое исследование с гистологией проводится на фоне потребления глютена [3].

В 2002 г. Европейское общество педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) предложило алгоритм постановки диагноза целиакии без проведения гистологического исследования. При наличии клинических симптомов заболевания и повышении титра антител к тканевой трансглутаминазе более, чем в 10 раз, наличии титра антител к эндомизию, гаптену HLA-DQ₂/DQ₈ возможна постановка диагноза целиакии без гистологической верификации [3].

Единственным и основным методом лечения целиакии является строгая и пожизненная безглютеновая диета, причем это относится как к пациентам с клиническими проявлениями заболевания, так и с бессимптомным течением болезни.

Запрещенными для детей с целиакией являются пшеница, рожь, ячмень, а также продукты, их содержащие. Причем следует учитывать, что перечисленные злаки имеют другие варианты и названия, непривычные для обывателя. Например, варианты пшеницы – дурум, полба, спельга, айнкорн, тритикаль (зерно, полученное при скрещивании пшеницы и ржи), что следует учитывать при составлении безглютеновой диеты [1, 2, 3, 4, 5].

Из рациона при целиакии также исключаются крупы, сделанные из пшеницы (манная, булгур, кус-кус), из ячменя (ячневая и перловая).

Нетоксичными при целиакии считаются рис, гречиха, кукуруза, пшено. Также мука и продукты из картофеля, тапиоки, батата, бобов, гороха, сои, различных орехов (при отсутствии пищевой сенсibilизации к перечисленным продуктам) [1, 2, 3, 4, 5] (табл. 4).

продукты, содержащие глютен в количестве не более 20 мг/кг, которые маркируются маркировкой *"gluten free"* и именно они предназначены для питания пациентов с целиакией [1, 2, 3, 4, 5] (табл. 5).

При организации питания детей с целиакией учитывается тот факт, что при данном заболевании в 75% случаев имеет место лактазная недостаточность, что потребует применения в рационе

Таблица 4. Перечень продуктов разрешенных и запрещенных при целиакии

Разрешенные	Запрещенные
Кукуруза	Пшеница
Рис	Овес
Пшено	Ячмень
Гречка	Рожь
Амарат	Полба
Мука плодов рожкового дерева	Спельга
Тапиока	Тритикаль
Маниока	Зеленое зерно, булгур
Картофель	Все виды макаронных изделий, выпечка, хлопья, мюсли,
Каштан	инстантные каши и другие продукты,
Масличное семя	приготовленные из указанных злаков

Несмотря на то, что токсичность авеина овса на сегодняшний момент не доказана, есть опасения, что продукты из овса могут быть контаминированы примесями других злаков, особенно пшеницы, поэтому при целиакии их в питании не используют.

Несмотря на кажущуюся простоту организации питания и разработки диеты для детей с целиакией, и родители, и педиатры сталкиваются с рядом трудностей.

Согласно международным стандартам под продуктами с пониженным содержанием глютена понимаются продукты, доза глютена в которых 20-100 мг/кг, а безглютеновыми считаются

у детей первого года жизни безлактозных смесей, а в случае пищевой сенсibilизации к белку коровьего молока – смеси с высокой степенью гидролиза (по данным различных исследований в 2/3 случаев у пациентов с целиакией отмечается сенсibilизация не только к белку коровьего молока, но и, другим пищевым продуктам) [1, 2, 3].

При приготовлении пищи детям с целиакией следует придерживаться следующих правил:

- не трогать руками, испачканными в муке и не пользоваться посудой, которая не была вымыта после контакта с запрещенными продуктами, а также не класть продукты прямо на

Таблица 5. Содержание глютена в некоторых продуктах (Шилина Н.М. и др., 2005)[2]

Продукты	Содержание глютена, мг/кг сухого продукта
Низкоаллергенная рисовая каша	10,7
Каша молочная рисовая с морковью и брокколи	254,0
Каша молочная рисовая	248,0
Каша молочная гречневая с яблоком	215,0
Каша кукурузная	210,0
Сухая низкобелковая смесь для выпечки хлеба	307,0
Сухая низкобелковая смесь для хлебобулочных изделий	312,0

загрязненные поверхности стола, противня и т.д.,

- не применять масло, которое ранее использовалось для обжаривания панированных или обвалянных в муке продуктов,

- пользоваться специальной пекарской бумагой или фольгой для выпечки на противнях или поверхностях, которые могут быть загрязнены,

- иметь для ребенка отдельную посуду и столовые принадлежности [1].

А еще очень важно родителям самим постараться перестроить свой рацион и пищевые пристрастия под интересы своего ребенка, чтобы не наносить ему психологическую травму или не усугублять уже существующий психологический дискомфорт, в связи с имеющимися пищевыми ограничениями. Неправильно, если родители будут продолжать употреблять продукты, а тем более еще и в присутствии ребенка, которые тому запрещены.

Кроме того, следует иметь в виду, что существуют продукты, содержащие «скрытый» глютен, применение которых может спровоцировать обострение целиакии.

Перечень продуктов, содержащих «скрытый» глютен:

- колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы;

- мясные и рыбные консервы, особенно в томатном соусе;

- многие овощные и фруктовые консервы, например, томатная паста, кетчуп;

- многие виды детских консервированных блюд прикорма;

- мороженое, йогурт, плавленый сыр, маргарин с глютенсодержащими стабилизаторами;

- некоторые виды уксусов и салатных соусов, майонезов;

- некоторые виды соевых соусов;

- концентрированные сухие супы, бульонные кубики;

- быстрорастворимый кофе, какао-смеси, чай для быстрого приготовления;

- многокомпонентные сухие приправы и пряности;

- кукурузные хлопья с ячменной патокой;

- имитации морепродуктов, например «кребовые» палочки;

- карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, восточные сладости, повидло промышленного производства;

- квас, пиво;

- некоторые виды зубной пасты;

- некоторые лекарственные средства (в составе наполнителей);

- пищевые добавки и красители E160 бета, E150 а-E150 d, E411, E636, E637, E953, E965, E471 [1, 2, 3, 4, 5].

Есть глютен и в составе некоторых лекарственных препаратов, в частности, в таблетированных формах в составе оболочек, что необходимо принимать во внимание при лечении пациента в связи с другими заболеваниями.

Лекарственные препараты, содержащие глютен:

- Арбидол в таблетках;

- Валериана в драже;

- Витамин Е в таблетках;

- Глютаминовая кислота в таблетках с оболочкой;

- Ибупрофен в таблетках;

- Комплевит витаминный комплекс;

- Котримоксазол в таблетках;

- Дексаметазон в таблетках;

- Джунгли витаминный комплекс;

- Диклофенак натрия в таблетках;

- Фенистил в драже;

- Фенобарбитал в таблетках.

Медикаментозная терапия при целиакии носит вторичный характер и строится с учетом дефицита нутриентов (гипопротеинемии, гипогликемии, витаминной недостаточности, изменений жирового и углеводного обмена), наличия панкреатической недостаточности, анемии, остеопении, водно-электролитных нарушений, нарушений микробиома кишечника, эндокринных нарушений и т.д. [1, 2, 3, 4, 5].

В ходе диспансерного наблюдения помимо стандартных плановых мероприятий рекомендуется УЗИ брюшной полости и щитовидной железы (у девочек старше 12 лет), для контроля за соблюдением диеты серологическое обследование, предусматривающее определение антител к транглутаминазе, ФГДС через 12-18 месяцев после первичной постановки диагноза в случае клинической ремиссии, а также при ухудшении состояния [3].

Детям с целиакией в виду высокого риска пневмококковой инфекции показана противопневмококковая вакцинация. Обязательным является серологическое обследование родственников пациентов и при выявлении высоких титров специфических антител у них полное эндоскопическое и гистологическое обследование последних [3].

Заключение

Таким образом, основу адекватной медицинской помощи детям с целиакией составляет своевременная ранняя диагностика заболевания, способствующая организации правильной пожизненной безглютеновой диетотерапии, предотвращающей ряд патологических состояний у ребенка и улучшающей прогноз для жизни и здоровья пациента с указанной патологией.

Литература

1. Саванович, И.И. Целиакия у детей и подростков: пособие для врачей/И.И. Саванович. – Минск: Доктор Дизайн, 2010. – 40 с.
2. Лекции по педиатрии. Том 7. Диетология и нутрициология/В.Ф. Демина [и др.]; под общ. ред. В.Ф. Деминой. – Москва: РГМУ, 2007. – 400 с.
3. Клинические рекомендации: Целиакия у детей/Союз педиат. России и Нац. Ассоциац. диетологов и нутрициол.; рук. темы В.А. Тутельян, А.А. Баранов. – Москва, 2016 – 43 с.
4. Захарова И.Н., и соавт. Целиакия у детей: диагностика и лечение /И.Н. Захарова//Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2008. – №8. – С. 20 – 26.
5. Григорьев К.И. Педиатрия: Руководство по диагностике и лечению/К.И. Григорьев. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 576 с.: ил.